Encefalopatía hepática: fisiopatología y tratamiento 27

WILLIAM J. MILLIKAN (H.)
W. DEAN WARREN

La cirrosis es una afección crónica que se caracteriza por el deterioro progresivo del metabolismo del nitrógeno.[1] A medida que la insuficiencia hepática avanza y que se reduce la capacidad del hepatocito enfermo para catabolizar las proteínas, se producen cambios en la conducta, las funciones intelectuales y el estado de conciencia del paciente. Esos cambios conforman el espectro de la encefalopatía hepática -coma hepático. Acompañando el desarrollo de mejores métodos para el control de la hemorragia por várices esofágicas,[2,3] la encefalopatía y la desnutrición se han convertido en las complicaciones más importantes de la cirrosis en relación con los mayores costos de atención y la pérdida de la productividad.

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con encefalopatía hepática presentan trastornos múltiples del metabolismo (cuadro 27-1). Sin embargo la masa de las evidencias científicas, reforzada por una mejor experiencia clínica, demuestra la importancia del metabolismo del nitrógeno en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Durante años, la atención se centró en el amoníaco como la toxina más importante de la encefalopatía hepática porque su concentración se encontraba elevada en esos pacientes.[4] Las concentraciones de amoníaco son mayores durante la encefalopatía que en la fase de recuperación de esos mismos pacientes. La encefalopatía puede ser precipitada por la administración oral o intravenosa de cloruro de amonio[5] o por la ingesta de alimentos que tengan alto contenido de esa substancia.[6] A nivel clínico, la restricción del ingreso de proteínas y el lavado del colon son capaces de reducir los niveles séricos de amoníaco con mejoría de la encefalopatía hepática.

Sin embargo, existen legítimas objeciones para considerar el amoníaco como la única toxina cerebral responsable de la encefalopatía hepática. En primer lugar, el nivel absoluto de amoníaco en plasma no se correlaciona con el grado de la encefalopatía. Además, los estudios experimentales en animales, destinados a medir el efecto tóxico del amoníaco sobre el tejido cerebral, muestran que se requieren niveles de amoníaco sanguíneo mucho más elevados que los que se observan en la encefalopatía de los cirróticos.

Otros trabajos posteriores han mostrado que es más seguro considerar el amoníaco como uno de los diversos indicadores del metabolismo anormal de las proteínas que acompaña a la encefalopatía. Fischer y col.[7] y Rudman y col.[8]

Cuadro 27-1. *Alteraciones metabólicas en la encefalopatía*

Metabolismo de las proteínas	
Aumento del amonio en plasma y LCR	
Aminoácidos en plasma y LCR	
Aumentados	*Disminuidos*
Tirosina	Leucina
Fenilalanina	Valina
Triptófano	Isoleucina
Lisina	Arginina
Metabolismo de las grasas (Plasma)	
Aumentados	*Reducidos*
Ácidos grasos	Cetonas
Metabolismo de los hidratos de carbono	
Aumentados	
Resistencia a la insulina	
Glucosa	
Lactato	
Piruvato	
α-Cetoglutarato	

Cuadro 27-2. *Causas de la encefalopatía en la cirrosis*

Encefalopatía portosistémica espontánea "nitrogenada"
Encefalopatía "nitrogenada" precipitada
Hemorragia digestiva
Sepsis
Función renal anormal
Diuréticos
Depleción de potasio
Azoemia
Encefalopatía precipitada
Drogas
Sedantes
Tranquilizantes
Alcohol
Anormalidades metabólicas
Hipoxemia
Hipoglucemia

fueron los primeros en llamar la atención en el perfil anormal de los aminoácidos del plasma en la encefalopatía de los cirróticos. En esos pacientes están elevados los niveles plasmáticos de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano) y metionina. Cuando mejora la encefalopatía se reducen los niveles plasmáticos de esos aminoácidos. Tal como se describirá más adelante en este capítulo, Fischer extrapoló estos datos para presentar la teoría de los falsos neurotrasmisores.[9] La validez de esta hipótesis sigue siendo discutida pero no puede dudarse que ese trabajo ha focalizado el interés en el papel de los aminoácidos en la fisiopatología de la encefalopatía hepática,[10] es decir que la encefalopatía se observa en su forma típica sólo en los pacientes cuya capacidad para sintetizar urea luego de una sobrecarga de proteínas está reducida en un 50% o más. Otros estudios se han focalizado en el establecimiento de puntajes de tolerancia obtenidos a partir del estudio de la relación entre las curvas de concentración en plasma de aminoácidos aromáticos (AA + Met) luego de una sobrecarga oral. Estos estudios muestran que el paciente con antecedentes de encefalopatía hepática presenta un puntaje AA + Met mayor que en los cirróticos que carecen de ese antecedente.[11]

Todos estos datos refuerzan la idea de que los cirróticos encefalopáticos poseen una reducción de su capacidad para metabolizar las proteínas en comparación con los pacientes que no presentan esa encefalopatía y que ese cuadro clínico es un síndrome dependiente de un metabolismo nitrogenado alterado.

CAUSAS DE LA ENCEFALOPATÍA

Tal como ya se ha afirmado, la cirrosis es una afección progresiva que determina una masa hepática funcionante disminuida, insuficiencia hepática crónica y encefalopatía. En la clínica, es importante diferenciar la encefalopatía aguda y reversible de aquella que depende de la reducción de la masa hepática funcionante. En general, la primera aparece luego de las hemorragias, infecciones, anormalidades electrolíticas o administración de drogas. La última es manifestación de un estadio terminal de la enfermedad. En el cuadro 27-2 se muestra la clasificación de Galambos de la encefalopatía hepática.[12]

ESTADIOS DE LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática está formada por un espectro de cuadros clínicos que van desde la conducta normal aparente hasta el coma franco. Es importante identificar a los pacientes con encefalopatías subclínicas ya que, con frecuencia, su tratamiento con la restricción de las proteínas puede prevenir o retrasar la evolución de la encefalopatía clínica, reducir los costos del tratamiento (menor tiempo de internación) y aumentar la productividad del paciente. En el cuadro 27-3 se resumen los signos clínicos y de laboratorio encontrados en los cuatro estadios de la encefalopatía.[3]

Rikkers y col. han llamado la atención respecto del uso de las pruebas psicométricas en el diagnóstico de la encefalopatía subclínica.[13]

Cuadro 27-3. *Estadios de la encefalopatía*

Clínicos	*Laboratorio*
Estadio I (subclínico)	
Reducción de la función intelectual	EEG anormal (leve)
Alteración de la conducta	Amonio en ayunas elevado
Estadio II	
Asterixis	EEG anormal (moderado)
Agitación, sopor, confusión	Amonio en ayunas elevado
Conducta anormal	Aminoácidos en ayunas anormales
Estadio III	
Confusión grave	EEG anormal (grave)
Coma vigil	Amonio elevado en ayunas
Pérdida de asterixis	Aminoácidos en ayunas anormales
Estadio IV	
Coma, no respuesta al dolor	EEG anormal (grave)
Descerebración, decorticación	Amonio en ayunas elevado
	Aminoácidos en ayunas anormales

Estos estudios no están ampliamente generalizados aunque sí lo está la combinación del electroencefalograma (EEG)[14] y la determinación de los niveles en ayunas de amoníaco y aminoácido. Esos estudios deben ser realizados en todos los pacientes cirróticos como parte de su evaluación inicial. Es importante hacer notar que los niveles de amoníaco y de aminoácidos en ayunas reflejan el contenido en proteínas de la ingesta diaria en el momento de la prueba.

TRATAMIENTO DE LA ENCEFALOPATÍA

El tratamiento difiere de acuerdo con la causa y estadio de la encefalopatía (cuadros 27-2 y 27-3) pero sus elementos básicos son los mismos: 1) reducción del ingreso de proteínas, 2) limpiar el intestino para reducir la circulación enterohepática de urea y substancias amoniogénicas y 3) tratar los parámetros reversibles.

ENCEFALOPATÍA PORTOSISTÉMICA ESPONTÁNEA "NITROGENADA"

Los pacientes pertenecientes a este subgrupo se presentan con encefalopatía que aparece en los estadios terminales de la cirrosis (candidatos al trasplante ortotópico de hígado) o en los que han perdido el flujo portal hepático luego de anastomosis portosistémicas. En los pacientes en el estadio I y II de la encefalopatía, el tratamiento consiste en la modificación de la dieta y la reducción de producción y absorción de amonio en el aparato digestivo. En esos estadios no es deseable, ni necesario, eliminar todas las proteínas de la dieta; esos pacientes ya tienen un deficitario aporte calórico-proteico. Las proteínas de la dieta deben ser restringidas, al comienzo, a sólo 15 o 20 g/día con bajo contenido en amonio o de origen vegetal. Se deben administrar calorías suficientes, de origen no proteínico, en forma de glucosa o azúcares más complejos para minimizar la gluconeogénesis a partir de las proteínas ingeridas. En teoría, el aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede aumentar la producción de insulina y una menor producción de los aminoácidos de cadenas ramificadas (leucina, isoleucina, valina). Este peligro potencial puede ser eliminado utilizando una dieta enriquecida con amino-ácidos de cadena ramificada.[15]

Para reducir la producción de amonio en el intestino se pueden utilizar enemas hasta limpiar totalmente el intestino y neomicina (1 a 1,5 g) administrada por boca cuatro veces al día. En general y luego de 4 a 5 días de este tratamiento, los pacientes mejoran su cuadro y se normaliza el EEG, la hiperamoniemia y los niveles elevados de aminoácidos aromáticos. Antes de aumentar el aporte de proteínas en la dieta es prudente revertir el estadio II de la encefalopatía hasta obtener un EEG y una concentración de amonio en plasma normales.

Cuando el EEG y el nivel de amonio plasmático son normales, se reduce la neomicia a 2 o 3 g/día. Se aumenta el aporte de proteínas a razón de 5 a 10g/día, cada 5 a 7 días, mientras se controla el EEG y los niveles de amonio. Si toda marcha bien, la mayoría de los pacientes con este tipo de encefalopatía puede tolerar 0,5 a 0,7g/kg de peso corporal ideal de proteínas de alta calidad y bajo contenido en amonio (35 a 50 g/día). Al llegar a este punto, se interrumpe la neomicina y se instituye alguna dieta que pueda promover 1 a 2 evacuaciones diarias de heces blandas. Si el paciente desarrolla con esta dieta hiperamoniemia o alteraciones del EEG, la encefalopatía es declarada "crónica" y se comienza el tratamiento con lactulosa.

La lactulosa, que es un disacárido sintético, no se metaboliza en el intestino delgado. En el colon es degradada por las bacterias y reduce el pH de las heces. Esto crea un gradiente de pH entre el compartimiento extracelular y el contenido intestinal que facilita la difusión de amonio desde los tejidos hacia el colon.[16] La lactulosa debe ser administrada en cantidades suficientes como para promover 2 a 3 evacuaciones intestinales blandas por día.

Los estadios III y IV de la encefalopatía son poco frecuentes en el grupo de cirróticos que no presentan causas precipitantes (cuadro 27-2). Sin embargo, los siguientes ejemplos muestran algunas excepciones a esa regla.

PACIENTE 1

Un paciente de 34 años de edad con una hepatitis crónica activa y cirrosis, con encefalopatía crónica, se encontraba a la espera de un trasplante hepático. Se había mantenido compensado con una dieta con 40 g de proteínas de origen vegetal y 60 ml/día de lactulosa. En un lapso de 12 horas presentó deterioro mental progresivo y entró en coma grado IV. La impresión inicial es que había desarrollado algún tipo de sepsis por lo que fue tratado en forma agresiva con antibióticos, laxantes e intubación traqueal para proteger su vía aérea. Durante los 3 días siguientes, presentó mejoría (estadio II a III) aunque persistía la hiperamoniemia en un nivel dos veces superior al valor inicial. Los cultivos de orina, sangre, esputo y ascitis fueron negativos. Dado el deterioro brusco de la capacicad del paciente para controlar el amonio, se sospechó la trombosis portal que fue documentada por la eco-

grafía con Doppler y la arteriografía mesentérica. Se realizó el trasplante hepático.

Este caso demuestra que la aparición de una brusca incapacidad para eliminar el amonio, en ausencia de factores precipitantes comunes, debe hacer pensar al cirujano en la pérdida del flujo portal. Tal como Pavlov había demostrado[17] y luego fue comprobado por ensayos controlados con los shunts portosistémicos,[18-20] la pérdida del flujo portal acelera la evolución de la encefalopatía portal. El segundo caso también muestra el efecto producido por la pérdida del flujo portal.

PACIENTE 2

Un paciente cirrótico de 61 años de edad había sido seguido durante 9 años por el progresivo empeoramiento de su encefalopatía crónica. Como este paciente pertenecía al estudio controlado de Emory, en el que se comparaba el shunt distal esplenorrenal con el portosistémico, había sido controlado con todo cuidado, incluyendo estudios seriados de EEG y determinación del amonio plasmático en ayunas.[21,22] A pesar de recibir una dieta de 30 g de proteínas y lactulosa, el paciente continuaba con hiperamoniemia y necesitó frecuentes internaciones por presentar encefalopatía grado III. No se consideró factible la obstrucción de la anastomosis dado que el paciente tenía un shunt portocava término-lateral y atrofia de sus venas suprahepáticas. En los cirróticos con anastomosis portosistémicas látero-laterales el cierre de la anastomosis produce la restauración de la circulación portal y puede revertir la encefalopatía.[23] Se realizó una colectomía subtotal, tal como fuera originalmente propuesto por Atkinson y Goliger,[24] y la encefalopatía se hizo controlable.

Los comentarios realizados resumen el tratamiento estándar de la encefalopatía hepática; además se han presentado dos casos en los que la cirugía pudo obtener buenos resultados para corregir los efectos deletéreos que producen las derivaciones portosistémicas sobre las encefalopatías hepáticas. Otro método alternativo de tratamiento es el que han propuesto Fischer,[9] Aguirre,[25] Cerra,[26] y otros,[27] que se realiza mediante la administración de dietas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada.

Este régimen de tratamiento se desarrolló a partir de la hipótesis de los "falsos neurotransmisores," propuesta por Fischer y Baldessarini en 1971.[21] Esta teoría propone que, en los cirróticos, la combinación de niveles plasmáticos elevados de aminoácidos aromáticos (AA) y la reducción de los valores de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) es capaz de producir una concentración mayor de aminoácidos aromáticos y una hiperproducción de falsos neurotransmisores. Como extrapolación de esas hipótesis, Fischer propuso que la normalización del nivel en plasma de los aminoácidos, mediante la administración de una fórmula rica en BCAA y pobre en AA, podría permitir que los BCAA compitieran con éxito con los AA y produjeran una reducción de la producción total de falsos neurotransmisores cerebrales y por lo tanto facilitaran la mejoría de la encefalopatía. Los resultados obtenidos en interesantes trabajos experimentales en animales[25] y con experiencias clínicas no controladas[27] condujeron al desarrollo de estudios controlados[26] que han apoyado este concepto y han determinado la amplia aceptación del complemento dietético con BCAA para tratar la encefalopatía. Otros estudios controlados[28-31] no confirmaron el valor de los aminoácidos de cadenas ramificadas por lo que para explicar este disenso se han propuesto diversas razones. Primero, no existe un buen modelo animal de la cirrosis. Por esta razón los datos obtenidos en estudios animales suelen ser de difícil aceptación. Segundo, los cirróticos con encefalopatía presentan conocidas dificultades para su estudio cuando se utilizan los protocolos comunes de nutrición. Un método nuevo, muy promisorio, es el uso de isótopos estables que cuantifican in vivo el metabolismo de aminoácidos específicos. Se ha publicado un estudio realizado con esa técnica en ocho pacientes cirróticos en estadios I y II de la encefalopatía, que fueron estudiados en ayunas y luego de haber recibido alimentación común y con fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, utilizando la L(^{15}N, 1-^{13}C)-Leucina para poder controlar, in vivo, el metabolismo de los BCAA.[32] Los resultados de este estudio no apoyan el uso de las fórmulas enriquecidas con esos aminoácidos de cadena ramificada. El BCAA agregado en la dieta fue oxidado hasta convertirse en CO_2 y agua. La síntesis de nuevas proteínas no fue reforzada por la fórmula BCAA. Aunque este estudio ha sido apoyado por el uso de otro isótopo estable, sus resultados han sido cuestionados por cuanto los pacientes no tenían encefalopatías de grado suficiente como para representar una "población de riesgo" y por otra parte, se habían administrado dosis inadecuadas (< 1 g/kg/día) de BCAA. Es evidente que se necesitan más estudios cuantitativos con isótopos estables para esclarecer la alteración del metabolismo de los aminoácidos que caracteriza la encefalopatía hepática. Tal como se ha afirmado, la teoría de Fischer todavía espera su comprobación definitiva, pero ese trabajo debe ser bien recibido porque ha generado una información nueva que tiene efectos directos sobre el manejo clínico de los pacientes.

ENCEFALOPATÍA NITROGENADA PRECIPITADA
(cuadro 27-2)

La causa más común que los cirujanos advierten en la descompensación de un cirrótico con intolerancia para las proteínas es la hemorragia por várices. Por fortuna, el advenimiento de la esclerosis endoscópica ha disminuido mucho la necesidad del shunt portosistémico de urgencia. La escleroterapia puede controlar la hemorragia aguda y la repetición de las sesiones puede evitar el resangrado.[33] Los estudios controlados[34,35] han mostrado que la escleroterapia es el mejor tratamiento para prolongar la supervivencia de los cirróticos si se utilizan los shunts selectivos cuando ese tratamiento fracasa.

En los cirróticos con hemorragia por várices que desarrollan la encefalopatía se hace necesario un tratamiento rápido y agresivo. Luego de que se ha controlado la hemorragia, se deben utilizar enemas para lavar el intestino en forma completa. A menos que esta maniobra sea realizada, la encefalopatía puede durar varios días. La alcalosis hipokalémica puede evitarse en casi todos los pacientes. Los requerimientos de potasio pueden exceder los 150 mEq/día en pacientes con función renal normal. Esta alcalosis puede ser potenciada por la depleción de magnesio. Los niveles bajos de magnesio en plasma (< 1,5 mEq/l) se tratan con inyecciones intravenosas. Es posible que la ascitis empeore luego de las hemorragias. Es un error tratar esa ascitis en forma demasiado agresiva porque los diuréticos pueden reducir el volumen plasmático efectivo y la filtración glomerular, empeorar la alcalosis y predisponer al síndrome hepatorrenal con profundización de la encefalopatía. Si la ascitis se convierte en masiva se puede recurrir a paracentesis repetidas.

La sepsis es otro factor precipitante que produce encefalopatía en los cirróticos que sufren hemorragias. Los cirróticos tienen una capacidad reducida para luchar contra la infección y los que tienen hemorragias suelen estar predispuestos a desarrollar infecciones a partir de fuentes endógenas o iatrogénicas (catéteres). Esta complicación puede aparecer sin elevación de la temperatura corporal o del recuento de blancos por lo que el cirujano no avisado puede no sospechar la sepsis hasta que se desarrolla la insuficiencia multiparenquimatosa.

CAUSAS DESENCADENANTES DE ENCEFALOPATÍA

La causa más común de la encefalopatía producida en los cirróticos con intolerancia a las proteínas es la azoemia condicionada por un tratamiento diurético demasiado agresivo. En cambio, en los cirróticos con intolerancia no relacionada con las proteínas, la causa más común de la encefalopatía es el efecto directo de ciertas drogas depresoras. Los agentes que con mayor frecuencia resultan implicados son los sedantes, los tranquilizantes y los analgésicos narcóticos. La nerviosidad y el sueño inestable son síntomas tempranos de la encefalopatía y algunos médicos bien intencionados pueden precipitar estadios III o IV por no tener en cuenta la sensibilidad de estos pacientes para ciertas drogas. Ninguno de los fármacos mencionados debe ser dado en pacientes con signos o síntomas de encefalopatía. Lo inverso también se cumple y en los pacientes que se presentan con encefalopatías y antecedentes que denuncian la recepción de esas drogas resulta obligatorio descartar otras causas (por ej. sepsis, azoemia o alteraciones electrolíticas).

RESUMEN

Con el advenimiento de mejores métodos para controlar la hemorragia, la insuficiencia hepática crónica y la encefalopatía se han convertido en las complicaciones principales de la cirrosis. La encefalopatía hepática puede ser considerada como manifestación de una alteración del metabolismo nitrogenado. A pesar del advenimiento de la complementación con BCAA, la clave del tratamiento sigue siendo la restricción de las proteínas en la dieta y la aplicación de medidas que restrinjan la producción y absorción del amonio intestinal. El tratamiento quirúrgico para corregir las várices, cuando la escleroterapia fracasa, debe preservar el flujo portal del hígado a fin de evitar la encefalopatía posoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zieve, L.: Hepatic encephalopathy. *In* Schiff, L., and Schiff, E.R. (eds.): Diseases of the Liver, 6th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1987, pp. 925–945.
2. Warren, W.D., and Millikan, W.J., Jr.: Selective transsplenic decompression procedure. Current status and projected role in the treatment of portal hypertensive bleeding. *In* McDermott, W.V., and Bothe, A., (eds.): Surgery of the Liver. Boston, Blackwell Scientific Publications, (in press).
3. Westaby, D., Macdougall, B.R.D., and Williams, R.: Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: Final analysis of a controlled trial. Hepatology *5*:827, 1987.
4. Zieve, L.: Hepatic encephalopathy: Summary of present knowledge with elaboration on recent developments. *In* Popper, H., (ed.): Progress in Liver Diseases, Vol. 6. New York, Grune & Stratton, 1979.
5. Walker, C.O., and Schenker, S.: Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special reference to the role of ammonia. Am. J. Clin. Nutr., *23*:619, 1970.
6. Rudman, D., Smith, R.B.,III, Samal, A.A., et al.: Ammonia content of food. Am. J. Clin. Nutr., *26*:487, 1973.
7. Fischer, J., Funovics, J., Aguirre, A., et al.: The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. Surgery *78*:276, 1975.

8. Rudman, D., Galambos, J.T., Smith, R.B., III, et al.: Comparison of the effect of various amino acids upon the blood ammonia concentration of patients with liver disease. Am. J. Clin. Nutr., *26*:916, 1973.
9. Fischer, J.E., and Baldessarini, R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet *2*:75, 1971.
10. Rudman, D., DiFulco, T.J., Galambos, J.T., et al.: Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. J. Clin. Invest., *52*:2241, 1973.
11. Ibrahim, S.Z., Millikan, W.J., Jr., Henderson, J.M., et al.: Branched-chain amino acid tolerance following oral protein load in normal and cirrhotic subjects. Surg. Forum *34*:36, 1983.
12. Galambos, J.T.: Cirrhosis, Vol. 17. Major Problems in Internal Medicine. Philadelphia, W.B. Saunders, 1979, p. 308.
13. Rikkers, L., Jenko, P., Rudman, D., et al.: Subclinical encephalopathy: Detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. Gastroenterology *75*:462, 1978.
14. Parsons-Smith, B.G., Summerskill, W.H.J., Dawson, A.M., et al.: The electroencephalogram in liver disease. Lancet *2*:663.
15. Horst, D., Grace, N., Conn, H.O., et al.: Comparison of dietary protein with an oral branched chain enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: A randomized controlled trial. Hepatology *4*:279, 1984.
16. Elkington, S.G., et al.: Lactulose in the control of portal-systemic encephalopathy. N. Engl. J. Med., *281*:408, 1969.
17. Eck, N.V.: On the question of ligature of the portal vein. Voen. Med. J., *130*:1, 1877. (translation in Surg. Gynecol. Obstet., *96*:375, 1953.)
18. Resnick, R.H., Chalmers, T.C., Ishihara, A.M., et al.: A controlled study of the prophylactic portacaval shunt: A final report. Ann. Intern Med., *70*:675, 1969.
19. Conn, H.O., and Lindenmuth, W.W.: Prophylactic portacaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices: Interim results with suggestions for subsequent investigations. N. Engl. J. Med., *279*:725, 1968.
20. Jackson, F.C., Perrin, E.B., Felix, W.R., et al.: A clinical investigation of the portacaval shunt V. Survival analysis of the therapeutic operation. Ann. Surg., *174*:672, 1971.
21. Rikkers, L.F., Rudman, D., Galambos, J.T., et al.: A randomized controlled trial of the distal splenorenal shunt. Ann. Surg., *188*:271, 1978.
22. Millikan, W.J., Jr., Warren, W.D., Henderson, J.M., et al.: The Emory prospective randomized trial: Selective vs nonselective shunt to control variceal bleeding: Ten year follow-up. Ann. Surg., *201*:712, 1985.
23. Hanna, S.S., Smith, R.B., III, Henderson, J.M., et al.: Reversal of hepatic encephalopathy following occlusion of total portasystemic shunts. Am. J. Surg., *142*:285, 1981.
24. Atkinson, M., and Goligher, J.C.: Recurrent hepatic coma treated by colectomy and ileorectal anastomosis. Lancet *1*:461, 1960.
25. Aguirre, A., Yoshimura, N., Westman, T., et al.: Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage. J. Surg. Res., *16*:339, 1974.
26. Cerra, F.B., Cheung, N.K., Fischer, J.E., et al.: Disease specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: A prospective randomized double-blind controlled trial. J.P.E.N., *9*:288, 1985.
27. Fischer, J.E., Yoshimura, N., James, J.H., et al.: Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy: Effects of amino acid infusions. Am. J. Surg., *127*:40, 1974.
28. Millikan, W.J., Jr., Henderson, J.M., Warren, W.D., et al.: Total parenteral nutrition with F080 in cirrhotics with subclinical encephalopathy. Ann. Surg., *297*:294, 1983.
29. McGhee, A., Henderson, J.M., Millikan, W.J., Jr., et al.: Comparison of the effects of Hepatic-Aid and a Casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids and nitrogen balance in cirrhotic patients. Ann. Surg., *197*:288, 1983.
30. Wahren, J., Denis, J., Desurmont, P., et al.: Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy: A multicenter study. Hepatology *3*:475, 1983.
31. Ericksson, L.S., Persson, A., and Wahren, J.: Branched chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. Gut *23*:801, 1982.
32. Millikan, W.J., Jr., Henderson, J.M., Galloway, J.R., et al.: In vivo measurement of leucine metabolism with stable isotopes in normal and cirrhotic subjects fed conventional and branched-chain amino acid enriched diets. Surgery *98*:405, 1985.
33. Terblanche, J., Bornman, P.C., Kahn, D., et al.: Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding: A five year prospective controlled trial. Lancet *2*:1328, 1983.
34. Warren, W.D., Henderson, J.M., Millikan, W.J., Jr., et al.: Distal splenorenal shunt versus endoscopic sclerotherapy for long-term management of variceal bleeding: Preliminary report of a prospective, randomized trial. Ann. Surg., *203*:454, 1986.
35. Cello, J.P., Grendall, J.H., Cross, R.A., et al.: Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and variceal hemorrhage. N. Engl. J. Med., *311*:1589, 1984.